Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. W. Gerlach)

AKUTE MYELOBLASTENLEUKÄMIE

ALS FOLGE EINER ZAHNEXTRAKTION?

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

WALTER DAVIDSOHN

AUS BERLIN

Neuruppin
1935

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. W. Gerlach.

Tag der Promotion: 29. Mai 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Neunzig Jahre sind schon vergangen, seitdem Rudolf *Virchow* die Leukämie als eine besondere Erkrankung erkannte, sie von der Pyämie trennte. Nach ihm fand *Neumann*, daß das Knochenmark regelmäßig an der Erkrankung beteiligt ist. Diese Tatsache vergaß man später zum Teil und legte den Hauptwert auf den Blutbefund, auf den *Ehrlich* in seinen bahnbrechenden Untersuchungen über die morphologischen Unterschiede der weißen Blutzellen besonders hinwies. So teilte er die Leukämie in eine *myeloische* und in eine *lymphatische* Form ein, Namen, die wir heute noch gebrauchen und die etwas über die vorhandene vermehrte Blutkörperchenzellart aussagen sollen. *Ehrlich* glaubte schon, daß bei dieser Erkrankung nicht nur einzelne Organe ergriffen sind, sondern daß es sich hier um die Hyperplasie eines ganzen Systems handle.

Im Jahre 1857 gab *Friedrich* bereits einen Fall von Leukämie mit akutem Verlauf bekannt. *Ebstein* entwarf dann an Hand von 17 gesammelten Fällen das Krankheitsbild der *akuten* Leukämie in einer größeren Arbeit. Er zeigte, daß es sich um eine akute Form handelt, die plötzlich in Erscheinung tritt, rasch und schwer verläuft, meist aber mit Veränderungen in der *Mund-* und *Rachenhöhle* beginnt.

Bis zur Jahrhundertwende beschrieb man die akute lymphatische Form häufiger, da die vorgefundenen großen Zellen mit rundem oder ovalem Kern und basophilem ungranulierten Protoplasma für große Lymphozyten gehalten wurden. Dann lernten wir, daß es sich hier um zwei verschiedene Zellformen handelt. *Naegeli* führte den Begriff der *Myeloblasten*, *Schridde* den der Lymphoblasten ein. Erstere haben ein locker angeordnetes Chromatin im Kern mit mehreren Nukleolen. Diese Zellen sind als Vorstufe der Promyelozyten aufzufassen, die schon teilweise Granulierung im Protoplasma zeigen. Die Lymphoblasten unterscheiden sich von den Myeloblasten durch ein Plasma, das nicht überall an den Kern reicht, dadurch einen hellen Hof bildet, in dem *Schridde* sich rot färbende Stäbchen nachwies. Diese Zellen haben nur 1—2 Nukleolen. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal ist die Oxydasereaktion nach *Winkler-Schultze*, die bei den Zellen der Granulozytenreihe meistens positiv ausfällt.

Ich muß jedoch darauf hinweisen, daß namhafte Untersucher die Unterscheidung in spezielle Zellarten nicht anerkennen. *Maximow*, *Schittenhelm* u. a. fordern, daß der Myeloblast und der Lymphoblast

als eine Einheit betrachtet werden. *Naegeli* glaubt aber auch, daß es undifferenzierte Mesenchymzellen gibt, die myelopotent und lymphozytopotent sind.

Es zeigte sich bei dieser eingeführten Unterscheidung der Zellen, daß die meisten Leukämien myeloischer Natur sind. *Sternberg* behauptet, daß die akute lymphatische Leukämie vorkommt, wenn auch selten, *Naegeli* glaubt, daß die bei dieser Form beschriebenen Zellen meistens Mikromyeloblasten sind.

Die Erscheinungsform, die die Leukämie heute zeigt, ist eine sehr mannigfaltige. Deshalb sind es auch die Ansichten, und nichts steht bei dieser Krankheit absolut fest. Die Aetiologie ist am heißesten umstritten, der Verlauf ist wechselnd und oft sehr überraschend, nur der meist letale Ausgang ist bekannt. Folglich ist es auch nicht zu verwundern, daß wir *die* Therapie nicht kennen.

So mag es gerechtfertigt sein, den Beispielen ein weiteres zuzufügen, solange die Auffassungen so sehr divergieren. Weil wir ja erst einen Einblick in die Krankheiten der blutbereitenden Organe haben, muß Stein um Stein zum Aufbau unserer Erkenntnis getragen werden. Dazu soll die Besprechung eines Falles von akuter Myeloblastenleukämie, der im hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kam, beitragen.

Es handelt sich um einen 18 jährigen Elektromechaniker Albert K., der am 23. Juni 1933 in die hiesige Oto-Laryngologische Klinik (Dir. Prof. Dr. E. *Oppikofer)* eingewiesen wurde. Die Familien- und eigene Anamnese ergibt keinen Befund: K. will immer gesund gewesen sein. Jetzige Anamnese: am 7. Juni wurde dem Patienten von einem Zahnarzt Zahn 6 des Unterkiefers links in Lokalanästhesie gezogen. Er hatte vorher schon eine leichte (!) Zahnfleischentzündung. Diese verstärkte sich nach der Extraktion. Am 12. Juni trat Pat. in Behandlung eines anderen Arztes, welcher ihn mit Spülungen behandelte. Die Zahnfleischentzündung machte jedoch Fortschritte; am 21. wurde eine Röntgenaufnahme des Unterkiefers gemacht, die aber keinen Zahnwurzelrest und keine Knochenerkrankung erkennen ließ. Der Pat. hatte erhöhte Temperatur bis 39,5 °, mäßige Schmerzen, starke Schluckbeschwerden seit zwei Tagen.

Status praesens: Der Pat. sieht blaß aus, befindet sich in gutem Ernährungs- aber schlechtem Kräftezustand. Herz o. B., Lunge o. B., Milz und Leber vergrößert. Ueber dem linken Unterkiefer ist äußerlich an einer Stelle eine mäßige Schwellung sichtbar, welche auf Betastung schmerzhaft ist und sich auf die Unterkiefergegend flach fortsetzt. Keine ausgesprochene Kiefersperre, mäßiger Foetor ex ore, reichlich Speichelfluß.

Mundhöhle: Die Gingiva ist livid gerötet und geschwollen. Am Unterkiefer mehr als am Oberkiefer, an der Außenseite des Alveolarfortsatzes stärker als an seiner Innenseite, links stärker als rechts. Links fehlt Zahn 6, an seiner Stelle findet sich ein mandelgroßes schmierig

belegtes, braunschwarzes Ulkus, das sowohl die laterale als auch die mediale Seite des Alveolarfortsatzes im Gebiet von Zahn 4—7 umgreift. Die linke Plica sublingualis ist gerötet, die Zunge braun belegt und trocken. Die Wangenschleimhaut zeigt blaßrote Farbe, sonst ist sie nicht krankhaft verändert.

Rachen: Die Tonsillen sind groß, dunkelrot, ohne eitrige Beläge.

Drüsen: Die regionären am Halse sind nicht vergrößert. Die Drüsen der Achselhöhle und der Leistengegend sind deutlich fühlbar vergrößert, aber nicht druckempfindlich.

Urin: Eiweiß +, Trommer negativ, Nylander +, links drehend 0,39. Das Sediment enthält sehr viele Erythrozyten, wenige Leukozyten.

Blutbefund: Am 23. Hgb. 83 %, Erythrozyten 4 100 000, Färbeindex 1,06 (Sahli auf 95 reduziert). Leukozyten 335 600. Fast alles Myeloblasten, einzelne Myelozyten, einige davon mit Vakuolen. Einzelne segmentierte Zellen sowie wenige kleine Lymphozyten. Zwei Mitosen. Einzelne Erythrozyten zeigen Polychromasie. Blutplättchen sind vermindert.

Verlauf: Am 23. ist der Pat. klar, aber sehr müde. Er gibt nur zögernd Auskunft. Nach Mitternacht verliert er das Bewußtsein, erbricht wiederholt dunklen Mageninhalt, am 24. um 7 Uhr morgens reagiert er weder auf Anrufen noch auf Kneifen. Exitus um 13,20 Uhr.

Klinische Diagnose: Gingivitis ulcerosa bei akuter myeloischer Leukämie.

Die am gleichen Tage, drei Stunden später vorgenommene Sektion (S 567/33 Dr. Herbig) ergibt als unmittelbare Todesursache *ausgedehnte Hirnblutungen und leichte Hirnschwellung auf Grund hämorrhagischer Diathese bei einer Myeloblastenleukämie.* Es finden sich multiple wallnuß- und kirschgroße sowie unzählige punktförmige Blutungen beidseits im Zentrum semiovale, links besonders stark, kleine Blutungen in den Stammganglien, hier besonders auf der rechten Seite, teilweise Erweichung der Hirnsubstanz. Kleinhirn, Pons und Medulla sind frei von Blutungen und herdförmigen Veränderungen. Im übrigen Körper fanden sich als weitere Zeichen der hämorrhagischen Diathese ausgedehnte Blutungen der Nierenbeckenschleimhaut und der Nierenkapsel, ebensolche des Zahnfleisches, unter der Pleura und der Leberkapsel, der Rectum-, Coecum- und Appendix-Schleimhaut, flächenhafte subendocardiale und subpericardiale Blutungen. Geringe Blutungen der Haut an den Vorderarmen, in den Tonsillen, der Schleimhaut des Oesophagus und der Trachea sowie der Scleren. Außerdem die oben beschriebenen Veränderungen des Zahnfleisches. Die Milz ist hochgradig vergrößert (21 : 14½ : 6) und wiegt 860 g. Sie hat eine glatte Oberfläche von hellroter Farbe, die Kapsel ist verdickt. Auf Schnitt zeigt die Pulpa eine schokoladenbraune Farbe und läßt sich abstreifen. Die einzelnen Follikel sind kaum voneinander zu unterscheiden. Der Trabekelbau ist nur undeutlich zu sehen, die Leber wiegt 3005 g,

auf der Ober- und auf der Schnittfläche zeigt sich eine graugelbliche Farbe, aus der deutlich stecknadelknopfgroße, weiße Bezirke hervortreten. Im Bereich des Zungengrundes befindet sich eine umschriebene Nekrose, die bis an den Pol der linken Tonsille reicht und blauschwarze Farbe aufweist. Schwarze Haarzunge. Die Tonsillen sind geschwollen, stark zerklüftet und zeigen kleine, oben erwähnte zentrale Blutungsherde. Die Schleimhaut des Oesophagus zeigt deutlich sichtbare Follikel. Die paratrachealen, Bifurkations-, Hilus-, paraaortalen und besonders die inguinalen und mesenterialen Drüsen sind vergrößert; letztere zeigen makroskopisch zentral eine stark grauweiße Farbe. Im unteren Teil des Dünndarms und im ganzen Dickdarm sind die Peyerschen Plaques und die Solitärfollikel überall zu erkennen. Das Knochenmark im rechten Femur zeigt in den oberen zwei Dritteln eine rein gelbe bis grauweiße Farbe, im unteren Drittel ist es rötlich. Im Körper ist das Blut z. T. flüssig. Die Lungen weisen in allen Lappen ein starkes Oedem und ausgedehnte bronchopneumonische Infiltrate auf. An den Lungenspitzen finden sich strangförmige Verwachsungen Die Thyreoidea enthält mehrere Kolloidzysten.

Vom Leichenblut wurden nochmals Ausstriche gefärbt. Eine Differentialzählung davon ergab 92,5 % Myeloblasten, 1,3 % Myelozyten, 2,8 % Neutrophile, davon nur 0,5 normalsegmentiert, die übrigen stabförmig und abnorm gelappt. Zwei Zellen zeigen eosinophile Granulation, 3,4 % Lymphozyten. Vereinzelt sah man Mitosen und kernhaltige Erythrozyten, ganz selten Plättchen.

Histologischer Befund:

Zahnfleisch: Verschiedene Stellen zeigen teilweise tiefgreifende Nekrosen mit Bakterienhaufen (Staphylokokken). Einige Nekrosen greifen tief in das Gewebe ein, stellenweise sind Gefäßthromben vorhanden. Das oberflächliche Epithel ist stark aufgelöst und weist eine vermehrte zellige Durchwanderung auf. Es besteht überall eine starke Infiltration; teilweise handelt es sich um neutrophile Elemente, z. T. um auffallend gleichmäßige Zellformen mit stark chromatinhaltigem Kern. Fleckweise kommen auch einzelne Plasmazellen vor und große kernreiche Elemente, Megacaryozyten. Neben frischen Durchblutungen lassen sich, insbesondere in Gefäßwandzellen, feine Haemosiderinablagerungen finden, z. T. sind diese Pigmentmassen auch in histiozytären Zellen eingelagert.

Knochenmark: Die verschiedenen Präparate zeigen eine sehr starke Reaktion und einen großen Zellreichtum des Gewebes. Es fällt auf, daß die Zellformen untereinander sehr gleichmäßig sind, reife Leukozyten sind selten. Nur vereinzelt sind noch größere Bezirke von Fettgewebe erhalten, wo aber zwischen den einzelnen Fettgewebszellen überall schon Zellen zu finden sind. Es handelt sich bei der vorherrschenden Zellart um große, ziemlich stark chromatinhaltige Elemente mit nur wenig gelapptem Kern. Das Protoplasma zeigt sowohl schwach

basophile als auch schwach eosinophile Färbung. Die Kapillaren des Markes sind mit diesen Zellen sehr reichlich gefüllt, und sie sind schätzungsweise gleich stark vertreten wie die Erythrozyten. Kernteilungsfiguren, ganz vereinzelt amitotische, sind nicht sehr zahlreich vorhanden. Hie und da zeigen Zellen einen stärkeren Kernzerfall. Außer den myeloischen Elementen sind auch Zellformen der roten Blutkörperchen vorhanden, teilweise in Vorstadien. Knochenmarksriesenzellen finden sich auffallend spärlich. Charcot-Leyden'sche Kristalle sowie Eisenablagerungen lassen sich nicht nachweisen.

Milz: Sei zeigt wiederum ein ganz ausgesprochenes Vorherrschen der gleichen myeloischen Zellformen, wie sie im Knochenmark vorkommen. Es sind hier die zelligen Elemente reich an Kernteilungsfiguren und finden sich besonders gehäuft in Umgebung der größeren Blutgefäße. Die eigentliche lymphatische Struktur ist kaum mehr erkennbar. Nur in der Peripherie sind noch einzelne, besser abgezeichnete Follikel vorhanden. Die Reaktionszentren sind nur angedeutet. Außerdem zeigt die ganze Milz eine schwere allgemeine Stauung. In den Sinus kommt es zu vermehrter Desquamation der Endothelien und zu vermehrter Zellauflösung. An einzelnen Stellen sind in den Sinus große Kernformen vorhanden mit gelapptem Kern: Megarcaryozyten. Die Vorstufen der erythropoetischen Reihe lassen sich ebenfalls in der Milz nachweisen, z. T. in Gefäßen, z. T. im Gewebe eingelagert. Bei Bindegewebsfärbungen läßt sich hie und da eine leichte Vermehrung des bindegewebigen Gerüstes finden. Das ganze Retikulum zeigt eine leichte Wucherung. Bei Eisenfärbungen finden sich in geringem Maße, vorwiegend in histiocytären Zellformen, Hämosiderin. Teilweise ist dieses Pigment wiederum in Gefäßwandzellen, besonders vn Kapillaren abgelagert.

Leber: Ist gleichfalls hochgradig mit den unreifen myeloischen Zellformen überschwemmt. Diese finden sich im Gebiet der Kapsel und im Verlauf von Gallengängen sowie um die größeren Gefäße abgelagert. Zwischen den Leberzellbalken sind diese unter sich auffallend gleichartigen Elemente bei starkem Blutgehalt reichlich vorhanden. Allerdings lassen sich die myeloischen Zellen in größerer Zahl finden als die erythropoetischen. Auch hier finden wir häufig Mitosen, vermehrten Kernzerfall, einen wechselnden Chromatingehalt und auch eosinophile Granulationen. Um die größeren Gefäße herum sind dicke Zellmäntel gebildet, die das Gefäßlumen und die Gallengänge etwas einengen. Die Leberzellbalken erscheinen gleichfalls verschmälert. Eisenpigment ist in geringem Maße abgelagert; bei Bindegewebsfärbungen ist eine leichte bindegewebige Vermehrung der Glisson'schen Kapsel nachzuweisen, ohne daß es schon zu einer eigentlichen Induration käme. Im übrigen zeigt die Leber eine geringgradige, mittelgrobtropfige Verfettung. Einzelne der Leberzellkerne sind etwas blasig aufgetrieben, einige haben Lochkerne.

Lymphdrüsen: Zeigen wiederum ein auffallend starkes Ueberwiegen dieser myeloischen Zellen bei starkem Zurücktreten von

Leukozyten und Lymphozyten. Daneben sind vereinzelte Vorstufen von Erythrozyten nachzuweisen. Die Zellen gehen auch auf das Gewebe der Umgebung über, sodaß die ganze Lymphdrüsenkapsel infiltriert ist, z. T. auch das mitgetroffene Fettgewebe. Es ist auch in diesem Organ die Struktur nur undeutlich erkennbar, die Sinus sind mit den Zellen angefüllt, die Epithelien zeigen teilweise eine vermehrte Quellung und stärkere Ablösung. In einzelnen Zellen ist Haemosiderin abgelagert. Die Bindegewebsfärbungen lassen besonders im Hilus eine Vermehrung des bindegewebigen Gerüstes erkennen, stellenweise ist die Kapsel etwas breit.

Gehirn: Zeigt umschriebene Herde, die teilweise nicht mit den Gefäßen in Beziehung stehen und die sich fast rein aus den myeloischen Elementen zusammensetzen. Außerdem sind auch um einzelne Kapillaren herum Mäntel aus den gleichen Zellen vorhanden. Daneben sind umschriebene Blutungen mit starker Auflockerung der Gehirnsubstanz nachzuweisen. Im Gebiet der Blutungsherde kommen die Zellen gehäuft vor. In den feinen Kapillaren des Hirngewebes sind fast nur große chromatinreiche myeloische Zellen vorhanden. Die größeren Gefäßstränge lassen eine periphere Lichtung erkennen, ohne allgemeine Blutung. An den Ganglienzellen und an den Glia-Elementen sind keine progressiven oder regressiven Veränderungen zu finden.

Die Lunge: Zeigt überall ein starkes Vorherrschen an myeloischen Zellen. Neben einer starken Stauung des Gewebes und einem mäßigen Oedem ist im Gebiet einzelner Bronchien eine umschriebene Entzündung vorhanden. An diesen Stellen finden sich deutlich ausgereifte Leukozyten in die Alveolen eingelagert. Es lassen sich auch vereinzelte große, mit Haemosiderin beladene Zellen nachweisen: Herzfehlerzellen.

Die Nebenniere wurde noch untersucht, die makroskopisch einen deutlichen Aufbau und Trennung von Rinde und Mark mit gut sichtbarer Pigmentzone zeigte. Mikroskopisch weisen die Rindenbezirke geringgradige streifenförmige Infiltrate der weißen Blutzellen auf, die im Mark kleine Ansammlungen bilden. Das periphere Gefäßsystem ist mit Blut stark angefüllt. In der Nebennierenkapsel sind mehrere Rindenknötchen anzutreffen.

Im Gebiet des Zahnfleisches wurden von mir in den nekrotischen Bezirken Bakterien färberisch nachgewiesen. Die übrigen Organe waren frei von Bakterienansammlungen. Die Oxydaserreaktion ergab in den untersuchten Organen überall einen positiven Befund.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß überall ein starkes Vorherrschen dieser schon im strömenden Blut nachgewiesenen Zellelemente zu finden ist. Diese Zellen finden sich ganz überwiegend im Knochenmark, in der Milz und in der Leber. Daneben sieht man auch Vorstufen der erythropoetischen Reihe. In der Lunge und im Zahnfleisch lassen sich deutlich entzündliche Reaktionen neben der myeloischen Umwandlung finden. Im Gebiet dieser Entzündungsherde häufen sich ausgereifte Leukozyten.

Jetzt drängt sich die Frage auf, ob die Erkrankung zur Zeit der Zahnextraktion bereits bestanden hatte oder durch diese ausgelöst wurde.

In der Literatur finden sich nun sehr häufig Angaben über Stomatitiden und weitere Mundhöhlen- resp. Rachenveränderungen bei Leukämie, besonders bei der myeloischen Form. Seltener schon sind die Fälle, wo man in der Anamnese eine vorausgehende Zahnextraktion findet.

So berichten *Döhrer* und *Pappenheim* über einen 26 jährigen Gärtner, der drei Tage nach Klinikaufnahme starb. Er hatte vier Wochen vorher starkes Kopfreißen bekommen, später Zahnschmerzen. Zwei Wurzeln wurden gezogen. Die danach folgende Blutung dauerte 14 Stunden; später bluteten abwechselnd, wenn auch weniger stark, alle Zähne. Hgb. 29 %, Erythrozyten 850 000, Leukozyten 100 000. „Mikrolymphämoides Blutbild" Drüsenschwellung. Sektion: dunkelhimbeerrotes Knochenmark und „Infektionssplenitis".

Hille berichtet über einen Fall, wo der Zahnarzt die cariösen Zähne $\overline{6—8}|$ mit den pericementitisch erkrankten Wurzeln entfernte. Der Kassenarzt behandelte dann den Pat. nach gegebenen Vorschriften weiter. Die Wunden heilten nicht. Zunge, lymphatischer Rachenring und Submaxillardrüse schwollen an, und es entwickelte sich ein hochgradiger Foetor ex ore. Exitus fünf Tage nach Klinikaufnahme unter dem Bilde einer schweren Sepsis. Sektion: akute Leukämie. Ein Blutbild ist nicht angegeben.

Kwasniewski veröffentlichte mehrere Fälle von Leukämie, wo eine Zahnextraktion in der Anamnese besonders hervorgehoben wird. Bei einem 27 jährigen Pat. wurde 8 Wochen vor der Klinikaufnahme ein Zahn gezogen, 4 Wochen darauf traten die ersten Schmerzen, dann bald Fieber auf. Sahli 20 %, Leukozyten 1300, davon 60 % Myeloblasten. Exitus 11 Tage nach Klinikaufnahme. Das Blut war immer steril. In den Organen fanden sich bei der Sektion massenhaft Pneumokokken. Die Leber zeigte ausgesprochene Zirrhose, nur an wenigen Stellen oxydase-positive Zellen. Zahlreiche miliare Nekrosen. Kapillaren wenig gefüllt. Die Milz wies mehrere Infarkte auf. Follikel fast normal. In der Pulpa zahlreiche einkernige oxydasepositive Zellen. Bei einem zweiten Fall wurde einer 44 jährigen Frau drei Wochen vor dem Tode bei bestehender ulceröser Stomatitis ein Zahn extrahiert. Fieber, Milz und Leber palpabel, Blutungen und Nekrose des Zahnfleisches. Hgb. 40 %, Leukozyten 66 000, davon allein 68 % Myeloblasten. Sektionsergebnis der myeloisch umgewandelten Organe entspricht im allgemeinen unserem Falle. — Bei einer gleichaltrigen Frau bestanden vor der Extraktion von zwei Zähnen schon seit einigen Wochen Symptome wie Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Hgb. 45 %, Leukozyten erst 40 000, 8 Tage darauf 27 500. Myeloblasten 63 %, später 26 %. Blut steril.

Bickardt berichtet bei seinen Fällen von einer 45 jährigen Pat., die 8 Wochen vor der Klinikaufnahme Zahnschmerzen bekam und der dann stark cariöse Zähne extrahiert wurden. Exitus nach 14 Tagen. Sektionsdiagnose: myeloische Leukämie.

Labend führt einen Fall auf, wo der junge Patient 6 Wochen vor der Zahnextraktion eine Angina hatte. Es entwickelte sich dann eine schwere Stomatitis und später eine haemorrhagische Diathese. Drüsen und Milz schwollen mächtig an. Sechs Wochen nach der Extraktion starb der Pat. Diagnose: „Stammzellenleukämie", keine Sektion.

Gerling veröffentlichte einen Fall einer 37 jährigen Arbeiterin, die zwei Monate vor dem Tode Reißen in den Kiefern bekam und der 6 Zähne extrahiert wurden. 14 Tage vor dem Exitus kam sie in die Klinik, die eine Myeloblasten-Leukämie diagnostierte. Bei der Sektion war die Milz hyperplastisch und wog 360 g.

Bei den angeführten Fällen sind alle Krankheitserscheinungen stark ausgesprochen: seit der Extraktion ist eine längere Zeit verstrichen, die vorausgehenden Erscheinungen sind auffälliger, und die meistens bei der Leukämie vorhandene Anämie ist sehr deutlich. In unserem Falle wurde die leichte Zahnfleischentzündung betont, die vor der Zahnextraktion der einzige Befund war, der beobachtet wurde. Außerdem erfolgte der Exitus danach schon nach 17 Tagen, und bei der Blutuntersuchung einen Tag zuvor finden wir neben dem für die akute Leukämie charakteristischen Blutbild einen fast normalen Haemoglobinwert neben einer geringen Abnahme der Erythrozyten.

Es wird in der Literatur über ein gleichzeitiges Vorkommen von Polyzylämie und Leukämie berichtet. N a e g e l i glaubt auch, daß im Beginn der Leukämie zunächst eine Vermehrung der Erythrozyten eintreten kann.

Eine so geringgradige Anämie ist auf jeden Fall für eine Leukämie selten und spricht mit für die Akuität des Prozesses. — Ueber die akute Leukämie herrschen heute zwei grundverschiedene Auffassungen: nach der einen ist es die akute Form der Lymphadenose resp. Myelose, nach der anderen stellt es eine lymphatische oder myeloische Reaktion auf eine Infektion dar. Das Blutbild soll die erstere Auffassung durch das Auftreten von Myeloblasten stützen, welche eben für die Akuität sprechen. Die anderen weisen auf den gleichen Befund bei Infektionen und bei Tumormetastasen in das Skelettsystem hin. *Sternberg* verlangt, daß man die Diagnose einer echten Leukämie nur bei entsprechenden Organveränderungen stellen darf. Diese Fälle faßt er dann als unbemerkt gebliebene chronische Leukämien auf. Auch weist *Naegeli* darauf hin, daß die Organveränderungen schon viele Monate alt sein können, ohne daß im Blute unreife Zellen auftreten.

Finden wir bei unserem Fall nun einen Anhaltspunkt für die Entstehung der Erkrankung durch die Extraktion?

Ueber Leukämie nach einem Trauma wurde oft berichtet. Abgesehen von der Wichtigkeit dieser Frage für den Kliniker und Pathologen, interessiert sich dafür sehr die Unfall- resp. Haftpflichtversicherung. Wird ein Zusammenhang bejaht, so steht den Angehörigen das Recht einer Rente zu. Die meisten Traumen betreffen die Milzgegend, (Hufschläge etc.) und das Skelettsystem. Sonst wird über das Entstehen von Leukämien nach Schwangerschaften (großer Blutverlust?), nach Ueberanstrengung, nach Nervenerschütterung berichtet. Bei keinem Fall konnte nachgewiesen werden, daß der Verletzte vor dem Unfall absolut gesund gewesen ist. Selten kannte man aus einer früheren Zeit einen normalen Blutstatus. Dieser ließe sich als ein Beweis gegen die vielleicht schon damals vorhandene Leukämie nach den oben erwähnten Angaben nicht verwenden. Wir dürfen auch die ungeheure Anzahl der Unfälle, nach denen sich keine Leukämie entwickelte, nicht vergessen. Auch wurde nach dem Weltkrieg trotz seiner zahlreichen Knochentraumen von keinem Fall berichtet. In unserem Fall braucht man nur die Zeit mit den Organgewichten und -veränderungen in Beziehung zu setzen, um den aetiologischen Zusammenhang ganz ablehnen zu können. *Stricker* (zit. nach *Lubarsch*) gibt für die normalen Milzdurchmesser 12,7 : 7,2 : 2,8 als Duchschnitt an, die bei unserem Fall sozusagen verdoppelt sind. Das Duchschnittsgewicht beträgt nach *Lubarsch* 120 g, das wäre weniger als ein Siebentel unseres Falles; das Lebergewicht ist gegenüber dem normalen verdoppelt.

Die mikroskopischen Befunde zeigen, daß eine weitgehende myeloische Umwandlung Ursache der Organvergrößerung ist. Diese ist aber in allen blutbildenden Organen so ausgedehnt vorhanden, daß eine Entstehung der myeloischen Umwandlung in den 16 Tagen zwischen Zahnextraktion und Leukämiediagnose als ausgeschlossen bezeichnet werden muß.

Das gilt auch für eine infektiöse Genese. Leider wurde das Blut nicht auf seinen Bakteriengehalt untersucht. Wäre die evtl. Untersuchung positiv ausgefallen, so müßte man die Infektion als einen sekundären Prozeß auffassen. Durch das Verschwinden der reifen polynukleären Leukozyten wird die Abwehrfähigkeit des Körpers vermindert, dadurch einem Eindringen von Bakterien Vorschub geleistet. Wir sehen auch bei unserem Patienten noch den Versuch einer Abwehr und treffen in den entzündlichen Veränderungen des Zahnfleischs und der Lungen prozentual mehr Neutrophile, d. h. funktionstüchtige Leukozyten an als sonst im Organismus. Im Zahnfleisch wurden reichlich Staphylokokken nachgewiesen, sonst waren die Organe frei von entzündlichen Prozessen. Man sieht nur das Bild der Hyperplasie. Von den Knochenmarksreizungen bei Infektionen ist hier das hochgradige Vorherrschen der Myeloblasten scharf zu trennen. Die Verminderung der Megacaryozyten im Knochenmark und der Plättchen im Blute ist ebenfalls noch gegen eine Infektion zu verwerten, bei der meist eine Vermehrung (allerdings auch bei chronischen Myelosen) stattfindet. Bei einigen Fällen

beschrieb man sogar Leukämien mit Megacaryozytose. Außerdem kennen wir den oft bessernden Einfluß von interkurrenten Erkrankungen auf eine myeloische Leukämie. *Helly* ist der Ansicht, daß hierbei „ein biologisch wirksamer Reiz für eine qualitativ verbesserte Regeneration" geschaffen wird. Es entsteht demnach im Knochenmark funktionstüchtiges Gewebe, das dann wieder „der andauernd weiterwirkenden Leukämieschädlichkeit" unterliegt. Letztgenannter ist auch der Ansicht, daß es sich bei den Myeloblasten der akuten Leukämien nicht um undifferenzierte, sondern um höchstdifferenzierte, aber stark minderwertige Zellen handelt. Für diese pathologischen Formen, wie sie unser Fall zeigt, prägte *Naegeli* den Namen Paramyeloblasten.

Ebstein's Feststellung, daß es sich bei der akuten Leukämie „mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit um eine Infektionskrankheit handelt", müssen wir daher heute ablehnen.

Die meisten Kliniker sind heute wohl der Ansicht von *Naegeli*, der die lymphatischen und myeloischen Leukämien für eine Korrelationsstörung der innersekretorischen Drüsen hält. Die Leukämien sind dabei „irreparable Regulationsstörungen, daher zum Tode führend, während die symptomatischen, gleichsinnigen, abnorm hochgradigen myeloischen und lymphatischen Reaktionen temporäre, noch ausgleichbare Regulationsstörungen darstellen". Eine pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderung wurde dabei bisher an den Drüsen mit innerer Sekretion nicht beobachtet. Mikroskopisch untersuchten wir nur die Nebenniere und fanden nur oben erwähnten Befund. Im Krankheitsbild haben wir kein Symptom. Wir finden das ausgesprochene Bild einer thrombopenischen, haemorrhagischen Diathese. Die mikroskopische Untersuchung konnte nur bestätigen, daß die Plättchen ebenso wie die Megacaryozyten vermindert sind. Gefäßobliterationen, etwa „Aufsplitterung" durch Infiltration leukämischer Zellen, wurde nirgends nachgewiesen. Die Verminderung der Plättchen kann hingegen wiederum auf eine Korrelationsstörung bezogen werden, etwa lienal („Hypersplenie") oder hepatogen bedingt.

Andererseits wissen wir, daß man bei Acidose des Blutes ein Blutbild mit myeloischer Tendenz und vorwiegender sympathischer Innervation findet. Ferner wird bei der Verdauung der Sympathikus gereizt und erzeugt so eine Verdauungsleukozytose. Das Gegenteil wird bei Muskelarbeit und bei psychischen Einflüssen gefunden. Die eintretende periphere Leukozytose wird verschieden erklärt. *Naegeli* glaubt an eine echte myelogene Neubildung und lehnt die Meinung ab, daß wesentlich die bei der Muskeltätigkeit entstehenden Stoffe dieses Leukozytose verursachen. Die Gefäßerweiterung durch die Muskeltätigkeit ist wohl die Hauptsache, und es handelt sich um eine Verschiebung im Körper (*Schilling* spricht von einer Verteilungsleukozytose, weil wir schon von einer „Linksverschiebung" (*Arneth*) reden). Hierbei finden wir nur reife Zellen in der Blutbahn. Tritt eine wirkliche Neubildung, eine echte Leukozytose auf, so finden wir unreifere Formen und erhalten eben die „Linksverschiebung".

Man muß bei der Genese jeder Leukozytose und der Leukämie wohl dem vegetativen Nervensystem eine entscheidende Rolle zubilligen. Vielleicht bildet auch dieses die Schranke zwischen der einfachen Regeneration und stärksten Hyperplasie.

Das vegetative Nervensystem arbeitet nicht unabhängig und selbständig. Es wird immer mehr oder weniger mit den Organen zusammenarbeiten, die durch ihre Tätigkeit einen Einfluß auf dieses System ausüben können, wie auch ihre Tätigkeit vom Nervensystem gesteuert wird. So besteht eine gegenseitige Abhängigkeit, wobei einmal das Nervensystem, einmal die Organe, besonders die innersekretorischen Drüsen, das Uebergewicht haben. Letztere leiten auch den Stoffwechsel. Stoffwechsel- und Blutveränderungen finden wir tatsächlich gleichzeitig, z. B. beim Myxoedem und Morbus Basedow, wo eine Lymphozytose besteht. Einen erheblich erhöhten Grundumsatz der Leukämie, der durch gesteigerten Gewebsuntergang und den Versuch der Regeneration bedingt sein soll, fand *v. Kreß*. Die Zellzerfallsprodukte, namentlich Harnsäure, werden nicht vollständig ausgeschieden und bilden dann den Reiz „für dauernde Progredienz des ursprünglich reaktiv hyperplastischen Prozesses". Es käme also darauf hinaus, daß durch den Abnutzungsstoffwechsel eine Ueberkompensation eintrete.

Die Abhängigkeit von einem inneren Gleichgewicht kann auch die Verwendung von Arsen und Röntgenstrahlen in der Therapie der Leukämie mit erklären: wir wissen, daß Arsen in kleinen Dosen die Oxydation hemmt und den Stoffwechsel herabsetzt, daß die radioaktiven Stoffe neben der direkten Hemmung und den physikalischen Zustandsänderungen der Zellen auf den Eiweißabbau, auf den Blutcalcium- resp. Blutkaliumspiegel wirken.

Bei uns verstarb der Patient nach Klinikaufnahme vor Ablauf von 24 Stunden. Es konnten so außer der angegebenen Harnuntersuchung keinerlei Stoffwechseluntersuchungen gemacht werden, und bei der Sektion ergaben die Organbefunde makroskopisch und mikroskopisch nichts, was für diese Frage wegweisend sein könnte.

Stoffwechselstörungen spielen heute in der Geschwulstlehre eine große Rolle, und tatsächlich hat man die Theorie von *Ribbert* und *Banti*, daß die Leukämien Tumoren wären, wieder aufgegriffen. Wie die durch intravenöse Einspritzung einer Organemulsion von erkrankten Tieren übertragbare Hühnerleukämie für die infektiöse Genese sprechen soll, so wird jetzt auf die Versuche *Fischer-Wasels's* und seines Schülers *Büngeler* hinzuweisen sein, die bei Arbeiten, die zur Stütze der Regenerationstheorie der Geschwulstentstehung dienen sollten, durch Indolintoxikation in 17,5 Prozent geschwulstförmige Myelosen bezw. Lymphadenosen bei Mäusen erzeugten. Es zeigte sich bei mehreren Tieren, daß die Leukämie aus einer regenerativen Leukozytose entsteht. „Man wird manche Leukämie auffassen dürfen als ein entartendes reaktives Wachstum, demnach als ein sekundäres Neoplasma" *(v. Kreß)*. *Naegeli* spricht demgegenüber von einer „vorgeschriebenen Bahn" und weist auf

die lange Dauer des Prozesses, auf den Gegensatz der beiden Formen der Leukämie und auf die regelmäßige Verteilung z. B. in der Leber hin. Infiltrierendes Wachstum in der Umgebung der Lymphdrüsen käme bei vorgeschrittenen Fällen immer vor, was ich oben als Befund bei den Drüsen auch angab. Je undifferenzierter eine Geschwulstzelle ist, desto aggressiver ist ihr Wachstum. Es ist denkbar, daß die unreifen Zellen des Blutes die gleichen Eigenschaften haben.

Eine Zellausschwemmung aus dem Knochenmark findet in bescheidenem Maße auch beim Gesunden statt. Ist der Mechanismus hier bei der Myelose der gleiche? Wir finden ja Megacaryozyten, von denen anzunehmen ist, daß sie aus dem Knochenmark stammen. Sie mögen wie die meisten Blutzellen der Kapillaren in die Organe „filtriert" worden sein, der größere Teil z. B. in der Interstitien der Leber, muß aber autochthon entstanden sein. Die gleichen Organveränderungen kommen doch bei Fällen vor, wo im strömenden Blute die unreifen Zellformen fehlen. Für die ortsständige Metaplasie spricht z. B. auch die myeloische Umwandlung von Milz und Leber bei Knochenmarksmetastasen maligner Geschwülste *(Askanazy)*. Letzteres spräche wieder für eine Korrelationsstörung und für eine hormonale Verbindung mit der Milz und der Leber.

Zum Schluß möchte ich noch an die Leukosarkomatosen *Sternbergs* erinnern, die oft wie akute Leukämien verlaufen, das gleiche Blutbild geben und tumorhaftes Wachstum zeigen.

Wir können in unserem Fall aus den pathologischen Veränderungen nicht auf die Ursachen der Leukämie schließen, sicher aber auf die Dauer der Erkrankung. Sie muß symptomlos begonnen haben und war bei der Zahnextraktion schon vorhanden, die dann das perakute Krankheitsbild hervorgerufen haben kann. Dieses läßt sich nach *Naegeli* nur durch das *klinische* Bild diagnostizieren und ist von sekundären Momenten abhängig. Paramyeloblasten, Hiatus leucaemicus *(Naegeli)* und die gangränösen Veränderungen der Mundhöhle sind die Symptome dieser Akuität; sie treten auch bei Verschlimmerung schon lange bestehender Myelosen auf.

Die Infiltration in dem Zahnfleisch kann nach dem mikroskopischen Befund sogar schon vor der Zahnextraktion bestanden haben. Der Organismus versuchte dann noch, durch Heranziehung funktionstüchtiger Zellen die Heilung der Wunde zu erzielen. Wie in den erwähnten Beispielen aus der Literatur ist es auch bei unserem Falle sicher, wie Herr Prof. *Gerlach* in einem Gutachten erklärte, „daß die Leukämie zur Zeit der Zahnextraktion bereits bestand und daß das Nichtheilen und die Infektion der Zahnwunde und der Mundhöhle bereits ein Symptom der Leukämie war. Es ist unmöglich, daß die vorgefundenen Organveränderungen innerhalb von 17 Tagen entstanden wären".

Zum Schluß danke ich meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *W. Gerlach,* für die Ueberlassung dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung bei Anfertigung derselben. — Für die von Herrn Prof. Dr. *E. Oppikofer* zur Verfügung gestellte Krankengeschichte möchte ich an dieser Stelle auch danken, ebenso auch Herrn Dr. *Scheidegger* für die Beratung bei der Anfertigung der mikroskopischen Präparate.

Literaturangabe.

Askanazy: Im Handbuch der speziellen path. Anatomie und Histologie.

Bickardt: Ueber morphologische Befunde bei Entzündungsvorgängen in Fällen von Leukämie. Diss. Frankfurt 1925.

Büngeler: Die experimentelle Erzeugung von Leukämie um Lymphosarkom durch chronische Indolvergiftung der Maus, Frankf. Z. Path. 1933, H. 2.

Catsaras: Beitrag zur Frage über die infektiöstoxische Natur der leukämischen Erkrankungen, Virch. Arch. 249, 1924.

Döhrer und Pappenheim: Ein weiterer Fall von akuter Mikrolymphoidozytenleukämie. Fol. haemat. 16, 1913.

Ebstein: Ueber die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Dt. Arch. f. klin. Med. 44, 1889.

Derselbe: Pathologie und Therapie der Leukämie. F. Enke, Stuttgart 1909.

Ellermann und Bang: Experimentelle Leukämie bei Hühnern, ZBl. f. Bakteriologie, 1908.

Friedrich: Ein neuer Fall von Leukämie, Virch. Arch. 12, 1857.

Gerling: Ueber Makrulie, Virch. Arh. 291, 1933.

Glaser: Zur Frage der Abhängigkeit der Blutveränderungen vom vegetativen Nervensystem, Münch. Med. Wo. 1924, S. 674.

Herxheimer: Ueber Lymphoblasten- und Myeloblastenleukämie. Münch. Med. Wo. 1913.

Helly: Im Handbuch der spez. path. Anat. u. Hist.

Hille: Die Bedeutung der Leukämie für den Zahnarzt, Dt. Mon. Schr. f. Zahnheilkunde, 1914.

v. Kreß: Die Leukämie im Rahmen allgemeiner pathologischer Probleme, Dt. Arch. f. klin. Med. 176, 1934.

Kwasniewski: Ein Beitrag zur Klinik und Histogenese der akuten Myeloblastenleukämie. Dt. Arch. f. klin. Med. 145, 1924 u. 148, 1925.

Laband: Ueber die pathologischen Veränderungen in der Mundhöhle bei Bluterkrankungen. Viertelj. Schr. f. Zahnheilkunde, 1931.

Lubarsch: Im Handbuch der spez. pathol. Anatomie u. Histologie.

Maximow: Im Handbuch der mikrosk. Anatomie von Moellendorf.

Müller: Im Handbuch der allg. Haematologie.

Derselbe: Der periphere Leukozytensturz, Münch. Med. Wo. 1924 S. 672.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl., 1931, J. Springer.

Derselbe: Diagnostische und allg. Probleme bei Leukämien, Münch. Med. Wo. 1933, Nr. 17.

Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung, Arch. f. Heilkunde 1869.

Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 1933.

Schittenhelm: Lehrbuch der inneren Medizin, J. Springer 1931.

Schridde: Im Lehrbuch der path. Anatomie von Aschoff.

Sternberg: Im Handbuch der spez. pathol. Anat. u. Hist.

Derselbe: Ueber akute Leukämie, Wien. Klin. Wo., Nr. 26, 1920.

Derselbe: Pathologische Anatomie der Myelosen, Wien. Klin. Wo. 34, 1921.

Virchow: Zur pathol. Physiologie des Blutes, Virch. Arch. Bd. 5.